



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRUNENTHAL GmbH una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado _____

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen, Alemania

Ciudad Aachen Teléfono 0598 2 402 4002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad _____ Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Matthias Gerlach y Dr. Corinna Maul.

Identificación _____

Dirección Hofwiesenweg 12 D-63636 Brachtal y Friedrichstrasse 93 D-52070

Ciudad Alemania Teléfono 0598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " BIBLIOTECA DE SUSTANCIAS QUE CONTIENE IMIDAZO-5-IL-AMINAS BICÍCLICAS Y/O IMIDAZO 3-IL-AMINAS BICÍCLICAS , PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE ESTA BIBLIOTECA DE SUSTANCIAS, Y USO DE SUSTANCIAS DE ESTA BIBLIOTECA PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR".

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

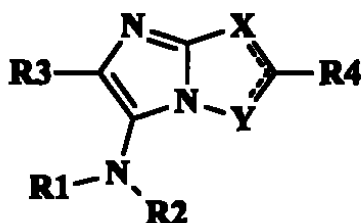
(33) País DE (32) Fecha 08-10-99 (31)No. Solicitud 19948434.1 ✓

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

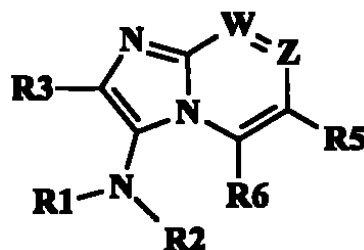
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A. 61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Biblioteca de sustancias que contiene Imidazo-5-Il-aminas bíciclicas y/o Imidazo 3-Il-aminas bíciclicas de las fórmulas generales I o II, respectivamente,



I



II

un procedimiento para la preparación de esta biblioteca de sustancias, así como el uso de sustancias de esta biblioteca para la preparación de medicamentos para el tratamiento del dolor.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684 ☒

Recibo de la tasa respectiva \$608.000.00 ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple ☒

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos, planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propietarios según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms ☐

Otros Documentos ☐

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería ☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO ELLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 00074640 00000000

Folios: 41

Fecha (ABO): 2000-10-02 16:06:55

NIT : 000176189 2

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESRECIBO OFICIAL DE CASH : 50,377
FECHA : SEPTIEMBRE 19 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUCURSAL	CUENTA	No. PASO	VAL. PASO
LOREDA Y CIA C. A	CONSIGNACION	BANCO PAGO 40	BOGOTA	050-00110 6	2715216	6,960,500.00

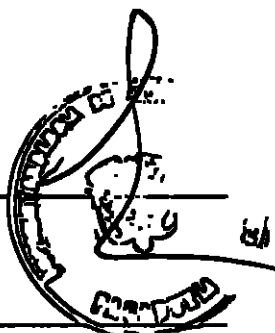
***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
	TOTAL :	600,000.00

COT: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No.18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



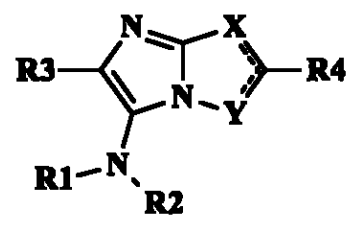
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

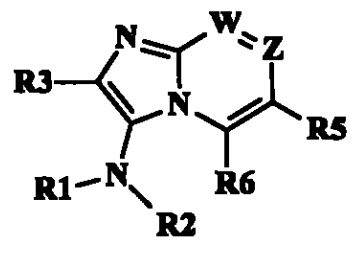
CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Biblioteca de sustancias que contiene imidazo-5-il-aminas bicíclicas y/o imidazo 3-il-aminas bicíclicas de las fórmulas generales I o II, respectivamente,



I



II

un procedimiento para la preparación de esta biblioteca de sustancias, así como el uso de sustancias de esta biblioteca para la preparación de medicamentos para el tratamiento del dolor.

La presente invención se refiere a una biblioteca de sustancias que contiene imidazo-5-il-aminas bicíclicas y/o imidazo-3-il-aminas bicíclicas, a un procedimiento para la preparación de esta biblioteca de sustancias, así como al uso de las sustancias de esta biblioteca para la preparación de un medicamento para combatir dolores.

Se conocen propiedades farmacológicas interesantes de determinados compuestos, particularmente de la clase de las imidazo-3-il-aminas. Algunas imidazo[1,2-a]piridinas se describen como hipotensores (GB-B-1,135,893), como althelmínticos y antimicóticos (J. Med. Chem. 1972, 15, 982-985) y como fármacos antisecretorios para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (EP-A-0 068 378). EP-A-0 266 890 y J. Med. Chem. 1987, 30, 2031-2046 también describen el efecto de algunas imidazo-piridinas contra enfermedades inflamatorias, particularmente del estómago. Otras propiedades farmacológicas descritas para algunos individuos de la clase de las imidazo-3-il-aminas son propiedades antibacterianas (Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170), propiedades antivirales (J. Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112) así como su efecto como antagonista de receptores de benzodíacepina (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205-1217).

Algunos representantes de la clase de las imidazo-5-il-aminas bicíclicas están descritas en EP-A-0 518 033. Los correspondientes compuestos se describen como fuertes

antagonistas de angiotensina que pueden utilizarse en medicamentos para el tratamiento de enfermedades circulatorias, tales como hipertensión.

En vista de estas interesantes propiedades existía un gran interés de disponer de una pluralidad de diversas imidazo-3-il-aminas e imidazo-5-il-aminas para determinar la sustancia activa óptima para una indicación determinada y eventualmente ensayar si estos compuestos también tienen una interesante eficacia en otros campos.

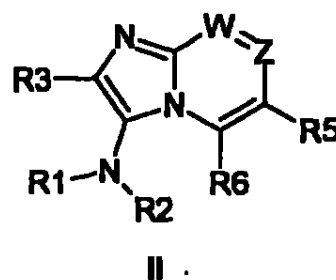
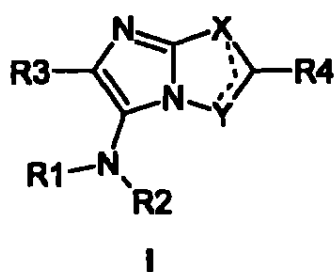
En consecuencia también se ha tratado de sintetizar en paralelo una gran cantidad de diversas imidazo-3-il-aminas mediante un procedimiento de preparación normalizado ("combinatorio") a partir de una pluralidad de distintos eductos, para llegar a las así denominadas bibliotecas de sustancias. C. Blackburn y colaboradores, en Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5469-5472, describen una síntesis en fase sólida de tres componentes para la preparación de imidazo-3-il-aminas y, en Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3635-3638 una condensación de tres componentes para la síntesis en paralelo de imidazo-3-il-aminas. Similar a esta última reacción es la síntesis publicada por K. Groebke y colaboradores en Synlett 1998, 661-663. Una reacción multicomponente para la síntesis combinatoria de imidazo-3-il-aminas mediante la cual también han podido prepararse algunas imidazo-5-il-aminas individuales

está descrita en H. Bienayme y K. Bouzid en Angew. Chem. 1998, 110 (16), 2349-2352.

Todas estas síntesis tienen en común que solamente permiten una limitada variación estructural en las bibliotecas de sustancias producidas con las mismas porque determinados eductos no pueden hacerse reaccionar bajo las correspondientes condiciones de reacción.

En consecuencia la presente invención tiene la finalidad de proponer una biblioteca de sustancias que contiene imidazo-5-il-aminas bicíclicas y/o imidazo-3-il-aminas bicíclicas con una gran amplitud de variación estructural.

En consecuencia el objeto de la presente invención es una biblioteca de sustancias que contiene imidazo-5-il-aminas bicíclicas y/o imidazo-3-il-amina bicíclicas de las fórmulas generales (I) y (II), respectivamente



en las cuales

R^1 representa $C(CH_3)_3$, $(CH_2)_6CN$, fenilo eventualmente sustituido, C_4-C_8 -cicloalquilo, CH_2CH_2R ($R = 4$ -morfolino),

1,1,3,3-tetrametilbutilo, o CH_2R^a , representando R^a hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo, $\text{CO}(\text{OR}')$ (en donde R' representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado)), $\text{PO}(\text{OR}'')_2$ (con $\text{R}'' = \text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado)) o $\text{Si}(\text{R}^x\text{R}^y\text{R}^z)$ (en donde R^x , R^y y R^z representan independientemente entre sí $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_4\text{-C}_8$ -alquilo o fenilo),

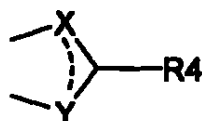
R^2 representa hidrógeno, COR^b , en donde R^b representa hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}(\text{OR}')$ (en donde R' representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), adamantilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo eventualmente sustituido, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoilo, CH_2R^c , representando R^c hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado) o fenilo eventualmente sustituido, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, representando R^d fenilo eventualmente sustituido o CONHR^e , en donde R^e representa fenilo,

R^3 representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo eventualmente sustituido, 2-naftilo, quinolina, antraceno, fenantreno, benzotiofeno, benzofurfurilo, pirrol eventualmente sustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, furfurilo eventualmente sustituido o tiofeno eventualmente sustituido,

X representa CR^7 , N o S;

Y para el caso de que X signifique S, representa CR^9 o N y en todos los demás casos representa N,

la línea de trazos en el elemento estructural,



significa que en los casos en que X representa S, Y está ligado a través de una doble ligadura con el átomo de carbono que lleva el sustituyente R^4 y en todos los demás casos uno de los grupos X está ligado a través de una doble ligadura con el átomo de carbono que lleva el sustituyente R^4 , mientras el otro grupo lleva un átomo de hidrógeno adicional,

W representa CR^9 o N y Z representa CR^{10} o N siempre que W y Z no representen simultáneamente N,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), flúor, cloro, bromo, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , en donde R^f representa hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), o fenilo eventualmente sustituido, SR^g , representando R^g hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo, piridina, bencilo o fluorenilo, OR^h , representando R^h C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo eventualmente sustituido, o $CO(OR')$ ($R' = C_1-C_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado)),

CO(OR') o CH₂CO(OR'), en donde R' tiene los significados arriba indicados, o un radical fenilo eventualmente sustituido o en el caso de sustancias de la fórmula general I R⁴ y R⁸ representan en conjunto un puente CRⁱ-CH=CH-CH= o =CH-CRⁱ=CH-CH=, en donde Rⁱ representa H, F, Cl, Br, I o C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado), o en el caso de las sustancias de la fórmula general II en donde W representa CR⁹ y Z representa CR¹⁰, R⁵ y R⁶ representan en conjunto un puente =CR^j-CH=CH-CH= o =CH-CRⁱ=CH-CH= en donde R^j representa H, F, Cl, Br, I, OH o C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado) y Rⁱ tiene el significado arriba indicado.

En el caso en que R³ representa un radical fenilo sustituido, éste está elegido preferentemente del grupo que comprende 4-acetamidofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 4-ter.- butilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-hexilfenilo, 3-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, 3-fenoxifenilo, 4-(1-pirrolidino)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)

fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-(4-clorofenoxi)fenilo o 4-acetoxi-3-metoxifenilo;

para el caso en que R^3 representa un radical 1-naftilo sustituido éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 4-dimetilaminonaftilo, 2-etoxinaftilo o 4-metoxinaftilo.

para el caso en que R^3 representa un radical pirrol sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(1-(fenilsulfonil)-pirrol), 2-(N-metilpirrol), 2-(N-(3,5-diclorofenil)-pirrol) o 2-(1-(4-clorofenil)pirrol);

para el caso en que R^3 representa un radical furfurilo sustituido éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(5-acetoximetilfurfurilo), 2-(5-metilfurfurilo), 2-(5-nitrofurfurilo), 2-[5-(3-nitrofenil)furfurilo], 2-[5-(2-nitrofenil)furfurilo], 2-(5-bromofurfurilo), 2-[5-(4-clorofenil)furfurilo], 2-(4,5-dimetilfurfurilo), 2-[5-(2-clorofenil)furfurilo], 2-(5-etilfurfurilo) o 2-[5-(1,3-dioxolano)furfurilo];

para el caso en que R^3 representa un radical tiofeno sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(5-clorotiofenilo), 2-(5-metiltiofenilo), 2-(5-etiltiofenilo), 2-(3-metiltiofenilo), 2-(4-bromo-tiofenilo), 2-(5-nitrotiofenilo), 5-(2-carboxil-tiofenilo), 2-[4-(feniletil)tiofenilo], 2-[5-(metiltio)tiofenilo], 2-(3-bromotiofenilo), 2-(3-fenoxitiofenilo) o 2-(5-bromotiofenilo).

Para el caso en que R^b representa un radical fenilo sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que

comprende 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, pentafluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-acetilfenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-(trifluoro-metil)fenilo, 2-metilfenilo, 3-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-(trifluoro-metil)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-ter-butilfenilo, 4-metilfenilo, 2-iodofenilo, 4-iodofenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 3,5-dinitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-metilfenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 4-(trifluorometoxi)-fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo o 3-(trifluorometoxi)-fenilo.

Se prefieren conforme a la presente invención también los compuestos en los cuales para el caso en que R^c representa un radical fenilo sustituido, éste esté elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-nitrofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-fenoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 4-ter.-butilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-vinilfenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-di(trifluorometil)-

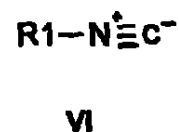
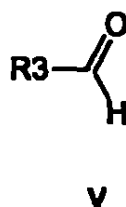
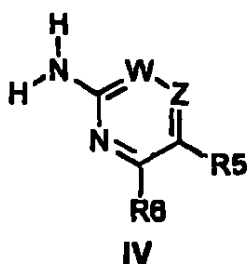
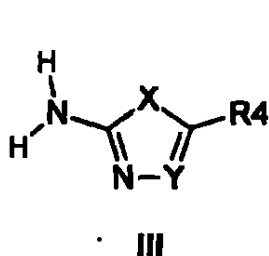
fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-di-metilfenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-di(trifluorometil)fenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trimetilfenil, o pentafluorofenilo y

para el caso que R^d representa un radical fenilo sustituido, éste esté elegido preferiblemente del grupo que comprende 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 4-acetilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-nitrofenilo, 4-hidroxifenilo.

La biblioteca de sustancias conforme a la presente invención se obtiene por una reacción de tres componentes a partir de amidina, aldehído o isonitrilo en diclorometano como solvente y en presencia de ácido perclórico en una instalación de síntesis en paralelo automatizada, siendo esencial que los reactivos sean agregados sucesivamente en el orden indicado de amidina, aldehído e isonitrilo y que los productos resultantes eventualmente se hagan reaccionar a continuación con un compuesto $R^2\text{Hal}$ o un isocianato $R^e\text{NCO}$.

El objeto de la presente invención es por lo tanto también un procedimiento de preparación de una biblioteca de sustancias según la presente invención que se lleva a cabo de tal manera que amidinas de las fórmulas generales III y IV, en

particular derivados de 3-aminopirazol, 3-amino-1,2,4-triazol, 2-amino-1,3,4-tiadiazol, 2-aminotiazol, 2-amino-piridina, 2-aminopirazina y 2-aminopirimidina, que son comercializadas por ejemplo por empresas tales como Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma o TCI-Jp, se hacen reaccionar con los más diversos aldehídos de la fórmula V e isonitrilos de la fórmula VI, que pueden ser obtenidos comercialmente o que se preparan en forma convencional, en presencia de ácido perclórico al 20% en una reacción de tres componentes.

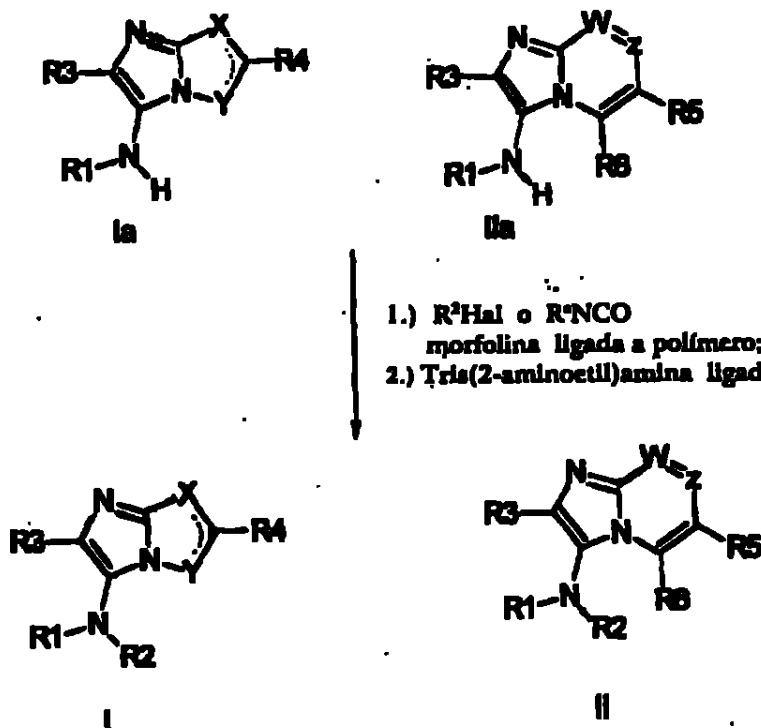


Conforme a la presente invención la síntesis de estos compuestos se realiza en una instalación de síntesis en paralela automatizada, en diclorometano como solvente, y en presencia de ácido perclórico. Para que puedan reaccionar todos los reactivos para la biblioteca de sustancias según la presente invención es esencial que los reactivos sean agregados en el orden amidina de fórmula III o IV, aldehído de fórmula V e isonitrilo de fórmula VI. Preferiblemente las reacciones

se llevan a cabo a una temperatura de 0 a 40°C, particularmente a una temperatura de 10 a 20°C.

En una modalidad de realización preferida el procedimiento de la presente invención se lleva a cabo de manera que se prepara la amidina de fórmula III o IV en solución en diclorometano con ácido perclórico y luego se agregan los demás reactivos en forma de soluciones en diclorometano y en el orden indicado a la solución de la amidina en diclorometano con ácido perclórico.

Para la preparación de compuestos en donde R^2 es distinto de hidrógeno, a la etapa de reacción arriba descrita se agrega una etapa adicional en que los compuestos Ia o IIa previamente formados que preferiblemente primero se disuelven en THF, de acuerdo al producto final deseado se hacen reaccionar con un compuesto $R^2\text{Hal}$, en donde Hal representa bromo, yodo, o particularmente cloro, por ejemplo un cloruro de alquilo, cloruro de arilo o cloruro de ácido eventualmente sustituido o un isocianato $R^2\text{NCO}$ en presencia de una resina de morfolina (por ejemplo poliestireno-morfolina de la empresa Argonaut) en diclorometano en el término de 2 a 24 horas a temperaturas entre 10 y 40°C de acuerdo al siguiente esquema de reacciones:



Los reactivos en exceso se eliminan luego de la mezcla de reacción por filtración a través de una capa con tris(2-aminoetil)amina ligada a polímero (Fabricante: Novabiochem) o 3-(3-mercaptofenil)propanamidometilpoliestireno y el filtrado se concentra, preferiblemente en una centrífuga al vacío.

Los compuestos de las fórmulas I y II pueden salificarse con ácidos fisiológicamente tolerables, preferiblemente ácido bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico, y particularmente ácido clorhídrico. Preferiblemente la salificación se lleva a cabo en un solvente, particularmente éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona, o 2-butanona o

una mezcla de estos solventes. Para la preparación de los clorhidratos también puede utilizarse trimetilsilano en solución acuosa.

La biblioteca de sustancias según la presente invención contiene preferiblemente al menos 17 o más compuestos de las fórmulas generales I ó II.

Otro objeto de la presente invención es el uso de una biblioteca de sustancias según la presente invención en un procedimiento de ensayo del efecto biológico como sustancia farmacéutica o fitoprotector, particularmente un procedimiento de ensayo para el hallazgo de sustancias de efecto analgésico.

En un ensayo correspondiente de una biblioteca sustancias según la presente invención se ha determinado en forma imprevisible que los compuestos de la biblioteca también tienen efecto analgésico mientras que hasta ahora (Luraschi y colaboradores, Il Farmaco 1995, 50, 349-354) se consideraba necesario para esto la existencia de un grupo carboxilo en la posición del grupo amina en el anillo imidazólico.

Por lo tanto el objeto de la presente invención también es el uso de compuestos de las fórmulas generales I o II, en donde R^1 hasta R^{10} , W, X, Y y Z tienen los significados arriba indicados, en forma de sus bases o sus sales farmacéuticamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

En cuanto los compuestos de las fórmula generales I o II contienen átomos de carbono ópticamente activos, también constituye un objeto de la presente invención la correspondiente utilización de los enantiómeros de estos compuestos y sus mezclas, así como sus sales formadas con ácidos fisiológicamente tolerables.

Se prefieren particularmente para el uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor los siguientes compuestos:

Ter-butil-(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ciclohexil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(2-ter-butil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ciclohexil-(2-piridin-4-il-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ester dietílico de ácido (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fosforamídico, ter-butil-(6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-amina, (2,6-dimetilfenil)-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-amina, (2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(2,6-dimetil-fenil)-amina, ter-butil-(2-ciclohexil-6-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(6-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(6-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(5,7-dimetil-2-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-amina, ciclohexil-(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-

butil -(6-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, y/o
butil-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)amina.

Ejemplos:

La invención será ilustrada a continuación en base a los
siguientes ejemplos no limitativos.

Se preparó una biblioteca de sustancias sobre una
instalación automática de la empresa Zymark por el siguiente
procedimiento:

Tubos de vidrio de fondo redondo de 16 mm de diámetro y
125 mm de longitud provistos de rosca fueron equipados
manualmente con un agitador y cerrados en la estación de
taponado con una tapa a rosca con diafragma. Los tubos fueron
colocados por el robot 1 en el bloque de reactor ajustado a
una temperatura de 15°C. El robot 2 pipeteó luego
sucesivamente los siguientes reactivos:

- 1.) 1 ml de una solución 0,1 M de amidina + 20% HClO₄ en
diclorometano, ,
- 2.) 0,5 ml de una solución 0,3 M de aldehído en diclorometano
- 3.) 0,575 ml de una solución 0,2 M de isonitrilo en
diclorometano.

Las mezclas de reacción fueron agitadas a 15°C en uno de
los bloques de agitación durante 660 minutos. Luego las
soluciones de reacción fueron filtradas en la estación de
filtrado. Los tubos fueron enjuagados dos veces con sendas
porciones de 1 ml de diclorometano y 200 µl de agua.

21

La gradilla con los tubos fue luego colocada manualmente en la instalación de procesamiento. Allí se agregó a las mezclas de reacción en un agitador Vortexer sendas porciones de 3 ml de una solución de NaCl al 10% y 1,5 ml de diclorometano. En el reactor giratorio se mezcló luego intensamente durante 10 minutos y por una lenta disminución del movimiento rotatorio se formó una delimitación de fase bien visible. Esta delimitación de fase fue detectada ópticamente separándose por pipeteado la fase orgánica. En la siguiente etapa se agregó nuevamente a las mezclas de reacción 1,5 ml de diclorometano. Las soluciones fueron agitadas, centrifugadas y la fase orgánica separada por pipeteado. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre 2,4 g de MgSO₄ granulado. El solvente fue eliminado en una centrífuga al vacío.

Los productos químicos y solventes utilizados fueron adquiridos comercialmente. Cada sustancia fue analizada por ESI-MS y/o NMR.

A título ilustrativo se describen más detalladamente los siguientes compuestos preparados, que integran la biblioteca de sustancias así preparada.

Ejemplo 1

Ter-butil-(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (1)

El compuesto 1 fue preparado a partir de 1,0 ml (0,1 mmol) de solución de 2-amino-piridina 0,01 M en DCM, 0,575 ml

(0,15 mmol) de solución de ter.-butilisonitrilo 0,2 M en DCM, 0,500 ml (0,15 mmol) de solución de ciclohexilaldehído 0,3 M en DCM y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%) como parte de una biblioteca de sustancias.

Para su caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 272,3 (M^+).

Ejemplo 2

Ciclohexil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amina (2)

El compuesto 2 fue preparado a partir de 1,0 ml (0,1 mmol) de solución de 2-amino-piridina 0,1M en DCM, 0,575 ml (0,115 mmol) de solución de ciclohexilisonitrilo 0,2M en DCM, 0,500 ml (0,15 mmol) de solución de acetaldehído 0,3 M en DCM y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%) como parte de una biblioteca de sustancias.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 230,3 (M^+)

Ejemplo 3

Ter-butil-(2-ter-butil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (3)

El compuesto 3 fue preparado a partir de 1,0 ml (0,1 mmol) de solución de 2-amino-piridina 0,1M en DCM, 0,575 ml (0,115 mmol) de solución de ter-butilisonitrilo 0,2M en DCM, 0,500 ml (0,15 mmol) de solución de pivaldehído 0,3 M en DCM y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%) como parte de una biblioteca de sustancias.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 246,2 (M^+)

Ejemplo 4

Ter-butil-(2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (4)

El compuesto 4 fue preparado a partir de 1,0 ml (0,1 mmol) de solución de 2-amino-piridina 0,1M en DCM, 0,575 ml (0,115 mmol) de solución de ter-butilisonitrilo 0,2M en DCM, 0,500 ml (0,15 mmol) de solución de tiofen-2-carbaldehído 0,3 M en DCM y 10 μ l de ácido perclórico (w = 20%) como parte de una biblioteca de sustancias.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 272,3 (M^+)

Ejemplo 5

Ter-butil-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (5)

El compuesto 5 fue preparado a partir de 1,0 ml (0,1 mmol) de solución de 2-amino-piridina 0,1M en DCM, 0,575 ml (0,115 mmol) de solución de ter-butilisonitrilo 0,2M en DCM, 0,500 ml (0,15 mmol) de solución de piridin-2-carbaldehído 0,3 M en DCM y 10 μ l de ácido perclórico (w = 20%) como parte de una biblioteca de sustancias.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 267,2 (M^+)

Ejemplo 6

Ciclohexil-(2-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (6)

El compuesto 6 fue preparado a partir de 1,0 ml (0,1 mmol) de solución de 2-amino-piridina 0,1M en DCM, 0,575 ml (0,115

mmol) de solución de ciclohexilisonitrilo, 0,2M en DCM, 0,500 ml (0,15 mmol) de solución de piridin-4-carbaldehído 0,3 M en DCM y 10 μ l de ácido perclórico (w = 20%) como parte de una biblioteca de sustancias.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 293,3 (M^+)

Ejemplo 7

Ester dietílico de ácido (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fosfórico (7)

El compuesto 7 fue preparado a partir de 1,0 ml (0,1 mmol) de solución de 2-amino-piridina 0,1M en DCM, 0,575 ml (0,115 mmol) de solución de fosfato de dietilisocianometilo 0,2M en DCM, 0,500 ml (0,15 mmol) de solución de benzaldehído 0,3 M en DCM y 10 μ l de ácido perclórico (w = 20%) como parte de una biblioteca de sustancias.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 360,2 (M^+)

Ejemplo 8

Ter-butil-(6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-amina (8)

El compuesto 8 fue preparado a partir de 1,0 ml (0,1 mmol) de solución de 2-aminotiazol 0,1M en DCM 0,575 ml (0,115 mmol) de solución de ter-butilisonitrilo 0,2M en DCM, 0,500 ml (0,15 mmol) de solución de benzaldehído 0,3 M en DCM y 10 μ l de ácido perclórico (w = 20) como parte de una biblioteca de sustancias.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 272,2 (M⁺)

Ejemplo 9

En forma análoga a los ejemplos 1 a 8 también se prepararon los siguientes compuestos como parte de una biblioteca de sustancias:

(2,6-dimetil-fenil)-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-amina (9)

MH + 315,4

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(2,6-dimetil-fenil)-
amina (10)

MH + 321,4

ter-butil-(2-ciclohexil-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
amina (11)

MH + 286,4

ter-butil-(6-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
amina (12)

MH + 281,2

ter-butil-(6-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
amina (13)

MH + 281,3

ter-butil-(5,7-dimetil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
amina (14)

MH + 294,2

Ciclohexil-(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (15)

MH + 298,4

ter-butil-(6-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (16)

MH + 280,3

Butil-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-amina (17)

MH + 267,3

Ensayos Farmacológicos

Ensayos de analgesia en el test de Writhing en el ratón.

Las investigaciones del efecto analgésico se llevaron a cabo en el Writhing inducido por fenilquinona en el ratón (modificado por I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)). Se usaron para ello ratones NMRI macho de 25 a 30 g de peso. Grupos de 10 animales por dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa de la sustancia de ensayo 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02% de fenilquinona (fenilbenzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y almacenaje a baño de maría a 45°C) por vía intraperitoneal. Los animales fueron

colocados individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador a pulsador se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por el dolor (la así denominada reacción de Writhing, aplastamiento del cuerpo con extensión de las extremidades posteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de la fenilquinona. Como control se utilizaron animales a los que solamente se administró solución fisiológica de cloruro de sodio.

Todas las sustancias fueron ensayadas en la dosis normalizada de 10 mg/kg. La inhibición porcentual (% inhibición) de la reacción de Writhing por una sustancia fue determinada mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \left[\frac{\text{Reacción de Writhing de animales tratados}}{\text{Reacción de Writhing del control}} \times 100 \right]$$

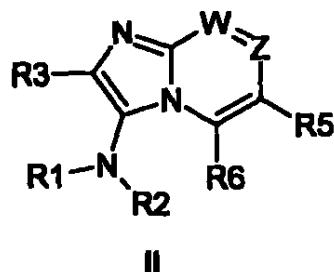
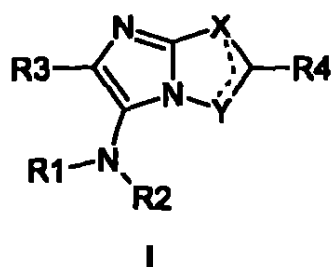
Todos los compuestos de la invención investigados evidenciaron un efecto analgésico medianamente fuerte a fuerte, lo cual era imprevisible en esta clase de estructuras debido a las relaciones conocidas de efecto y estructura.

Los resultados de los ensayos de Writhing están resumidos en la siguiente tabla:

Compuesto	Compuesto Nº	% Inhibición de reacciones de Writhing 10 mg/kg i.v.
1	1	51
2	2	56
3	3	87
4	4	64
5	5	56
6	6	63
7	7	90
8	8	67
9	9	53
9	10	25
9	11	77
9	12	89
9	13	77
9	14	45
9	15	66
9	16	66
9	17	77

REIVINDICACIONES

1.- Biblioteca de sustancias que contiene imidazo-5-il-amina bicíclicas y/o imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la fórmula general I o II, respectivamente,



en las cuales

R^1 representa $C(CH_3)_3$, $(CH_2)_6CN$, fenilo eventualmente sustituido, C_4-C_8 -cicloalquilo, CH_2CH_2R ($R = 4$ -morfolino), 1,1,3,3-tetrametilbutilo, o CH_2R^a , representando R^a hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo, $CO(OR')$ (en donde R' representa C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado)), $PO(OR'')_2$ (con $R'' = C_1-C_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado)) o $Si(R^xR^yR^z)$ (en donde R^x , R^y y R^z representan independientemente entre sí C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), C_4-C_8 -alquilo o fenilo),

R^2 representa hidrógeno, COR^b , en donde R^b representa hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), C_3-C_8 -cicloalquilo, $CH_2CH_2CO(OR')$ (en donde R' representa C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), adamantilo, fenilo

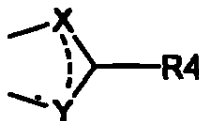
eventualmente sustituido, 1-naftil eventualmente sustituido, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoílo, CH_2R^c , representando R^c hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado) o fenilo eventualmente sustituido, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, representando R^d fenilo eventualmente sustituido o CONHR^e , en donde R^e representa fenilo,

R^3 representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo eventualmente sustituido, 2-naftilo, quinolina, antraceno, fenantreno, benzotiofeno, benzofurfurilo, pirrol eventualmente sustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, furfurilo eventualmente sustituido o tiofeno eventualmente sustituido,

X representa CR^7 , N o S;

Y para el caso de que X signifique S, representa CR^8 o N y en todos los demás casos representa N,

la línea de trazos en el elemento estructural,



significa que en los casos en que X representa S, Y está ligado a través de una doble ligadura con el átomo de carbono que lleva el sustituyente R^4 y en todos los demás casos uno de los grupos X está ligado a través de una doble ligadura con el

átomo de carbono que lleva el sustituyente R^4 , mientras el otro grupo lleva un átomo de hidrógeno adicional,

W representa CR^9 o N y Z representa CR^{10} o N siempre que W y Z no representen simultáneamente N,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí hidrógeno, C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), flúor, cloro, bromo, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , en donde R^f representa hidrógeno, C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), o fenilo eventualmente sustituido, SR^g , representando R^g hidrógeno, C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo, piridina, bencilo o fluorenilo, OR^h , representando R^h C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo eventualmente sustituido, o $CO(OR')$ ($R' = C_1$ - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado)), $CO(OR')$ o $CH_2CO(OR')$, en donde R' tiene los significados arriba indicados, o un radical fenilo eventualmente sustituido o en el caso de sustancias de la fórmula general I R^4 y R^8 representan en conjunto un puente $CR^i-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^i=CH-CH=$, en donde R^i representa H, F, Cl, Br, I o C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), o en el caso de las sustancias de la fórmula general II en donde W representa CR^9 y Z representa CR^{10} , R^5 y R^6 representan en conjunto un puente $=CR^j-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^j=CH-CH=$ en donde R^j representa H, F, Cl, Br, I, OH o C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado) y R^i tiene el significado arriba indicado.

2.- Biblioteca de sustancias según la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque para el caso en que R^3 representa un radical fenilo sustituido, éste está elegido preferentemente del grupo que comprende 4-acetamidofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 4-ter.- butilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-hexilfenilo, 3-hidroxi-fenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, 3-fenoxifenilo, 4-(1-pirrolidino)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil) fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-(4-clorofenoxi)fenilo o 4-acetoxi-3-metoxifenilo;

para el caso en que R^3 representa un radical 1-naftilo sustituido éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 4-dimetilaminonaftilo, 2-etoxinaftilo o 4-metoxinaftilo.

para el caso en que R^3 representa un radical pirrol sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(1-(fenilsulfonil)-pirrol), 2-(N-metilpirrol), 2-(N-(3,5-diclorofenil)-pirrol) o 2(1-(4-clorofenil)pirrol;

para el caso en que R^3 representa un radical furfurilo sustituido éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(5-acetoximetilfurfurilo), 2-(5-metilfurfurilo), 2-(5-nitrofurfurilo), 2-[5-(3-nitrofenil)furfurilo], 2-[5-(2-nitrofenil)furfurilo], 2-(5-bromofurfurilo), 2-[5-(4-clorofenil)furfurilo], 2-(4,5-dimetilfurfurilo), 2-[5-(2-clorofenil)furfurilo], 2-(5-etilfurfurilo) o 2-[5-(1,3-dioxolano)furfurilo;

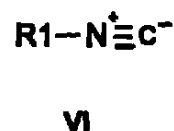
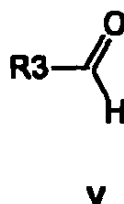
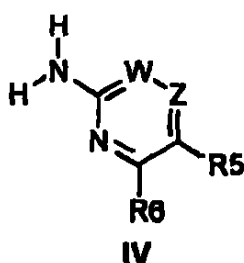
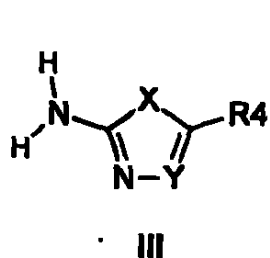
para el caso en que R^3 representa un radical tiofeno sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(5-clorotiofenilo), 2-(5-metiltiofenilo), 2-(5-etiltiofenilo), 2-(3-metiltiofenilo), 2-(4-bromo-tiofenilo), 2-(5-nitrotiofenilo), 5-(2-carboxil-tiofenilo), 2-[4-(feniletil)tiofenilo], 2-[5-(metiltio)tiofenilo], 2-(3-bromotiofenilo), 2-(3-fenoxitiofenilo) o 2-(5-bromotiofenilo).

3.- Biblioteca de sustancias según la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADA porque para el caso en que R^b representa un radical fenilo Para el caso en que R^b representa un radical fenilo sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, pentafluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-acetilfenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-(trifluoro-metil)fenilo, 2-metilfenilo, 3-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,5-

dimetoxifenilo, 3-(trifluoro-metil)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-ter-butilfenilo, 4-metilfenilo, 2-iodofenilo, 4-iodofenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 3,5-dinitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-metilfenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 4-(trifluorometoxi)-fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo o 3-(trifluorometoxi)-fenilo, para el caso en que R^c representa un radical fenilo sustituido, éste esté elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-nitrofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-fenoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 4-ter.-butilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-vinilfenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-di(trifluorometil)-fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-di-metilfenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-di(trifluorometil)fenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trimetilfenil, o pentafluorofenilo y

para el caso que R^d representa un radical fenilo sustituido, éste esté elegido preferiblemente del grupo que comprende 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 4-acetilfenilo; 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-nitrofenilo, 4-hidroxifenilo.

4.- Biblioteca de sustancias obtenible por reacción de tres componentes a partir de amidinas de las fórmulas generales III o IV, aldehídos de la fórmula general V e isonitrilos de la fórmula general VI,



en diclorometano como solvente y en presencia de ácido perclórico, en una instalación de síntesis en paralelo automatizada, en que los reactivos se agregan sucesivamente en el orden amidina, aldehído e isonitrilo y los productos resultantes eventualmente se hacen reaccionar a continuación con un compuesto $R^2\text{Hal}$ o un isocianato $R^e\text{NCO}$, en donde los radicales R^1 a R^5 , X , Y , W , Z y R^e tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

5.- Biblioteca de sustancias según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque contiene al menos 17 compuestos de las fórmulas generales I o II.

6.- Uso de una biblioteca de sustancias según una de las reivindicaciones 1 a 5 en un procedimiento de investigación del efecto biológico como producto farmacéutico o fitoprotector.

7.- Uso de una biblioteca de sustancias según una de las reivindicaciones 1 a 5 en un procedimiento de investigación para la exploración de sustancias de efecto analgésico.

8.- Procedimiento de preparación de una biblioteca de sustancias según una de las reivindicaciones 1 a 5 por una reacción de tres componentes a partir de amidina, aldehído e isonitrilo, CARACTERIZADO porque la síntesis de los compuestos se lleva a cabo en una instalación de síntesis en paralelo automatizada en diclorometano como solvente y en presencia de ácido perclórico, agregándose los reactivos sucesivamente en el orden de amidina, aldehído e isonitrilo y haciéndose reaccionar eventualmente los productos resultantes con un compuesto $R^2\text{Hal}$ o con un isocianato $R^e\text{NCO}$.

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, CARACTERIZADO porque la amidina se prepara en una solución de diclorometano con ácido perclórico y los demás reactivos se agregan en el orden indicado como soluciones en diclorometano a la solución de la amidina en diclorometano con ácido perclórico.

10.- Uso de los compuestos de las fórmulas generales I o II según la reivindicación 1, en que R^1 hasta R^{10} , W, X, Y y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de sus bases, o de sus sales farmacéuticamente

tolerables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

11.- Uso según la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque se aplica a los compuestos Ter-butil-(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ciclohexil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(2-ter-butil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ciclohexil-(2-piridin-4-il-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ester dietílico de ácido (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fosforamídico, ter-butil-(6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-amina, (2,6-dimetilfenil)-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-amina, (2-ciclohexil-imidazo [1,2-a]pirazin-3-il)-(2,6-dimetil-fenil)-amina, ter-butil-(2-ciclohexil-6-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(6-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(6-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(5,7-dimetil-2-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-amina, ciclohexil-(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(6-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, y/o butil-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)amina, o sus sales farmacéuticamente tolerables.

Se retiraron los folios 40
y 41 correspondientes a la
tarjeta para el archivo definitivo
y a la tarjeta para el archivo de
propietario. Nov 17/00 cod 202010

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

(21) No. SOLICITUD: 00-74640

(51) INT. CL.: A61K 31/417

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 02-10-2000

(71) SOLICITANTE: GRUNENTHAL GmbH

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 19948434.1

(72) INVENTORES: Dr. Matthias Gerlach y Dr. Corinna Maul

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 08-10-99

(33) PAÍS: DE

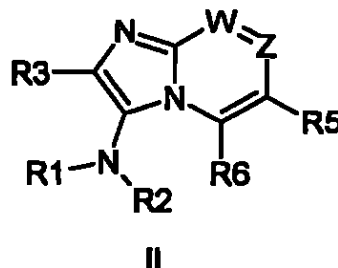
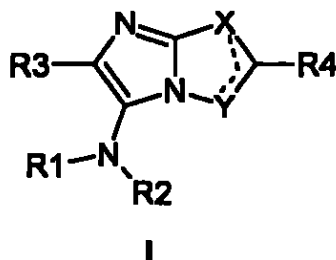
(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO: BIBLIOTECA DE SUSTANCIAS QUE CONTIENE IMIDAZO-5-IL-AMINAS BICÍCLICAS Y/O IMIDAZO 3-IL-AMINAS BICÍCLICAS, PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE ESTA BIBLIOTECA DE SUSTANCIAS, Y USO DE SUSTANCIAS DE ESTA BIBLIOTECA PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Biblioteca de sustancias que contiene imidazo-5-il-amina bicíclicas y/o imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la fórmula general I o II, respectivamente,



en las cuales

R¹ representa C(CH₃)₃, (CH₂)₆CN, fenilo eventualmente sustituido, C₄-C₈-cicloalquilo, CH₂CH₂R (R = 4-morfolino), 1,1,3,3-tetrametilbutilo, o CH₂R^a, representando R^a hidrógeno, C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo, CO(OR') (en donde R' representa C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado)), PO(OR'')₂ (con R'' = C₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado)),

ramificado)) o $\text{Si}(\text{R}^x\text{R}^y\text{R}^z)$ (en donde R^x , R^y y R^z representan independientemente entre sí $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_4\text{-C}_8$ -alquilo o fenilo),

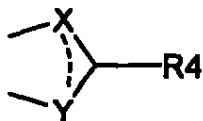
R^2 representa hidrógeno, COR^b , en donde R^b representa hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}(\text{OR}')$ (en donde R' representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), adamantilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftil eventualmente sustituido, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoilo, CH_2R^c , representando R^c hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado) o fenilo eventualmente sustituido, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, representando R^d fenilo eventualmente sustituido o CONHR^e , en donde R^e representa fenilo,

R^3 representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo eventualmente sustituido, 2-naftilo, quinolina, antraceno, fenantreno, benzotiofeno, benzofurfurilo, pirrol eventualmente sustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, furfurilo eventualmente sustituido o tiofeno eventualmente sustituido,

X representa CR^7 , N o S;

Y para el caso de que X signifique S, representa CR^8 o N y en todos los demás casos representa N,

la línea de trazos en el elemento estructural,



significa que en los casos en que X representa S, Y está ligado a través de una doble ligadura con el átomo de carbono que lleva el sustituyente R^4 y en todos los demás casos uno de los grupos X está ligado a través de una doble ligadura con el

átomo de carbono que lleva el sustituyente R^4 , mientras el otro grupo lleva un átomo de hidrógeno adicional,

W representa CR^9 o N y Z representa CR^{10} o N siempre que W y Z no representen simultáneamente N,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí hidrógeno, C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), flúor, cloro, bromo, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , en donde R^f representa hidrógeno, C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), o fenilo eventualmente sustituido, SR^g , representando R^g hidrógeno, C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo, piridina, bencilo o fluorenilo, OR^h , representando R^h C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo eventualmente sustituido, o $CO(OR')$ ($R' = C_1$ - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado)), $CO(OR')$ o $CH_2CO(OR')$, en donde R' tiene los significados arriba indicados, o un radical fenilo eventualmente sustituido o en el caso de sustancias de la fórmula general I R^4 y R^8 representan en conjunto un puente $CR^i-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^i=CH-CH=$, en donde R^i representa H, F, Cl, Br, I o C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), o en el caso de las sustancias de la fórmula general II en donde W representa CR^9 y Z representa CR^{10} , R^5 y R^6 representan en conjunto un puente $=CR^j-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^j=CH-CH=$ en donde R^j representa H, F, Cl, Br, I, OH o C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado) y R^i tiene el significado arriba indicado.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [] ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (2)
- Resumen (2)
- Comprobante de Pago (2)

☒
☒
☒
☒
☒
☒
☒

COMPLETA [] ☒

INCOMPLETA []

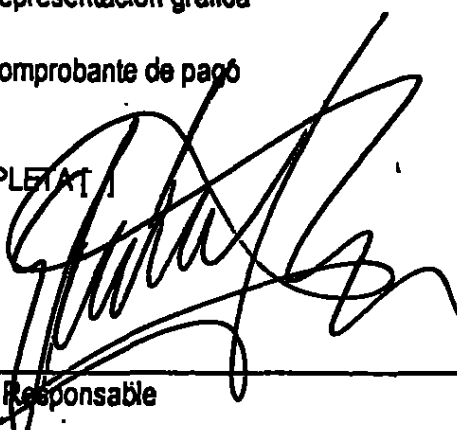
DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e Identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00074640 00000000 Folios: 41
Fecha (GRC): 2000-10-02 16:06:55
Fecha Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-74640

Fecha: 3 de Octubre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998,
del folio 100.238 al folio 100.245 del
libro de Protocolo N^o 348, obra el poder
N^o 18.684 conferido por GRUNENTHAL
GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO v/o JOSE
ANTONIO LLORED A v/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ v/o
GUSTAVO TAMAYO v/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202022.

42

Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-74640

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☐ NO ☐ NO APLICABLE ☒ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
- SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

BSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 3 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Radicación no 00-74640

Concepto Técnico no 957 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/417.

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|---|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones. |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 17/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

46
44

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1857

EXPEDIENTE Nº 0-74640

IPC A61K 31/417

Debe tenerse en cuenta que el término "biblioteca de sustancias", no define técnicamente nada y por lo tanto no puede precisarse el objeto de la invención. Por este motivo debe revisarse y corregirse el resumen con el objeto y finalidad de la invención y el capítulo reivindicatorio.

- ★ Al corregir el capítulo reivindicatorio debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio y corregir el título de la solicitud, de forma tal que este se encuentre de acuerdo al objeto de la solicitud.

Al corregir el título de la solicitud se debe anexar nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietarios.

Al corregir la reivindicación 1, debe corregirse el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmulas I y II) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D.C, 17 de noviembre de 2000

**Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010**

AS 47

Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A

EXPEDIENTE 00-74640

AUTO 3531

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDÁ.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementa los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los

29 DE JULIO DE 2005

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C.,

15 DE JULIO DE 2005

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia